

PCT

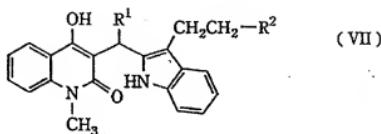
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 27/14, 29/00, 43/00, C12N 9/99		A1	(11) 国際公開番号 WO00/32587
			(43) 国際公開日 2000年6月8日(08.06.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06738			(竹之内修美(TAKENOUCHI, Osami)[JP/JP])
(22) 国際出願日 1999年12月1日(01.12.99)			(河村 隆(KAWAMURA, Takashi)[JP/JP])
(30) 優先権データ 特願平10/341523 (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 明治製薬株式会社(MEIJU SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104-8002 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo, (JP) 帝人株式会社(TEIJIN LTD.)(JP/JP) 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)	JP	(上村 孝(KAMIMURA, Takashi)[JP/JP]) 原田俊明(HARADA, Toshiaki)[JP/JP] 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 八木田茂、外(YAGITA, Shigeru et al.) 〒105-0003 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP)	
(72) 発明者 ; および (75) 発明者・出願人(米国についてのみ) 谷 匡人(TANI, Masato)[JP/JP] 刑部泰宏(GYOBU, Yasuhiro)[JP/JP] 守山千恵子(MORIYAMA, Chieko)[JP/JP] 佐々木徹(SASAKI, Tora)[JP/JP] 〒222-8367 神奈川県横浜市港北区節岡町760 明治製薬株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM)	
			(添付公開書類 国際調査報告書)
(54) Title: SF2809-I, II, III, IV, V AND VI SUBSTANCES EXHIBITING CHYMASE-INHIBITING ACTIVITIES			
(54)発明の名称 キマーゼ阻害作用を有するSF2809-I、II、III、IV、VおよびVI物質			
<p style="text-align: right;">(VII)</p>			
(57) Abstract			
<p>Novel compounds exhibiting chymase-inhibiting activities and being useful as various drugs, i.e., SF2809-I, SF2809-II, SF2809-III, SF2809-IV, SF2809-V and SF2809-VI substances represented by general formula (VII), and pharmaceutically acceptable salts thereof; [wherein R¹ is hydrogen, phenyl or p-hydroxyphenyl; and R² is acetylamo(-NHCOCH₃) or hydroxyl]; a process for the preparation of SF2809 substances; and drug compositions containing the same.</p>			

(57)要約

キマーゼ阻害活性を有し、各種の用途の医薬として有用な新規化合物として、キマーゼ阻害活性を有し且つ次の一般式(VII)



[式中、R¹は水素原子、フェニル基またはp-ヒドロキシフェニル基であり、R²はアセチルアミノ基-NHCOCH₃またはヒドロキシル基である]で表されるSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質、あるいはそれらの製薬学的に許容される塩が得られた。また、SF2809物質の製造方法およびそれらを含有する医薬組成物が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	DT エストニア	LC カントンスイス	SD シゲツル
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AO オーストリア	FR フランス	LK ブラジル・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	GB グラブン	LR ラトビア	SK スロバキア
BA アゼルバイジャン	GG 英国	LS レトナ	SL エストニア・レオネ
BE ボスニア・ヘルツegovina	GE ギリシャ	LT リトアニア	SN セネガル
BI ボルネード	GH ガーナ	LV ラトヴィア	SZ セウジアンド
BE ベルギー	GM ギニア	MA モロッコ	TG チад
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニアビサウ	MC ギリナコ	TO トーゴー
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MD マダガスカル	TZ タジキスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MG マダガスカル	TT 特別行政区
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MK マケドニア・旧ユーゴスラヴィア	TM トルコエシスタン
CG 中央アフリカ	ID インドネシア	ML 馬来西	TR トルコ
CG コンゴ	IE アイルランド	MN ギンガム	TT タジキスタン・ド・トボゴ
CH スイス	IL イスラエル	MR ギリラニア	UA ウクライナ
CL チリ・ジブラアル	IN インド	MW ギニアビサウ	UG ウガンダ
CM カメルーン	IS イスランド	MX ギニアコ	US 美國
CN 中国	IT イタリア	NE ギニアール	UZ ユベカステン
CR コスタ・リカ	JP 日本	NI オランダ	VN ヴィニコナム
CU コーチー・ペル	KE ケニア	NO ノルウェー	YU ユーゴ・スラビア
CY キプロス	KG キルギスタン	NZ ニュージーランド	ZA 南アフリカ共和国
CZ チェコ	KM クウェート	PL 波蘭	ZW ジンバブエ
DE ティエラ	KR 韓国	PT 葡萄牙	
DK デンマーク		RO ルーマニア	

明細書

キマーゼ阻害作用を有するSF2809-I、II、III、IV、V
およびVI物質

技術分野

5 本発明は、キマーゼ阻害活性を有する新規化合物であるSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質またはその塩に関する。また、本発明はそれらのSF2809-I物質～SF2809-VI物質の製造法に関する。さらに、本発明は
10 SF2809-I、-II、-III、-IV、-Vまたは-VI物質あるいはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物、ならびにキマーゼ阻害剤に関する。さらにまた、本発明は、前記のSF2809-I物質～SF2809-VI物質を生産する特性を有する新規な微生物、SF2809株を包含する。

15 背景技術

酵素キマーゼ(Chymase)は、主として肥満細胞顆粒中に蓄えられ、心臓、血管、皮膚等の組織に分泌されるキモトリプシン様セリンプロテアーゼである。キマーゼの主な作用の一つに、アンジオテンシンⅠを基質としてアンジオテンシンⅡを产生する作用が挙げられる。
20

従来、アンジオテンシンⅡの产生はアンジオテンシン変換酵素(ACE)が主体として作用して行われると考えられてきた。ところが近年、局所組織におけるアンジオテンシンⅡの产生系が解明される研究の過程で、アンジオ

テンシン変換酵素とは異なるセリンプロテアーゼによるアンジオテンシンIIの産生系が示唆された。特に、ヒト心臓の左心室では、アンジオテンシンIIの産生の80%以上がセリンプロテアーゼによることが明らかとなった(Urataら、*Circ. Res.*、66巻、883-890頁、1990年)。このヒト心臓左心室におけるセリンプロテアーゼはその塩基配列の決定がなされ、分子量約3万のキマーゼと同定された (Urataら、*J. Biol. Chem.*、266巻、17173-17179頁、1991年)。

血管障害後の再狭窄進行時や心筋症では心臓でキマーゼ活性が上昇することが知られている。そのため、キマーゼ阻害剤は心肥大、心不全あるいは動脈硬化の治療薬もしくは予防薬として期待される。またキマーゼは肥満細胞の脱颗粒を促すことが知られており、キマーゼ阻害剤は抗炎症剤や抗アレルギー剤としても有用であると期待される。

キマーゼは、上記の他にも、エンドセリンやコラゲナーゼの産生、プラジキニン、サブスタンスP、ニューロテンシン、ソマトスタチン、VIP、LH-RH、 α -MSH等の各種の生理活性ペプチドの代謝、コラーゲン、フィブロネクチン、ビトロネクチン等の細胞外マトリックスの限定分解、トロンビン等の血液凝固因子の分解、気道粘膜分泌腺の分泌反応の亢進およびマクロファージの泡沫細胞化の促進等の作用を有することが知られる。キマーゼ阻害剤は喘息、リウマチ、血栓症または気管支炎等の治療

にも有用性が期待される。

キマーゼ阻害活性を有する化合物としては、国際特許出願公開W093/25574号、W095/27053号、W095/27055号にペプチド型のキマーゼ阻害剤が開示されている。一方、
5 非ペプチド型のキマーゼ阻害剤が国際特許出願公開W096/04248号およびヨーロッパ特許公開第713876号に開示され、また微生物産物の型のキマーゼ阻害剤は特開平10-101666号公報が開示されている。

これまでに、いくつかのキマーゼ阻害活性を有する化
10 合物が見い出されているが、上述したような疾患の治療薬として臨床で実用されているキマーゼ阻害活性物質はない。従って臨床的に有用である新しいキマーゼ阻害活性物質の発見が求められていた。

本発明の一つの目的は、キマーゼに対してすぐれた酵
15 素阻害活性を有する新しい化合物を提供するにある。

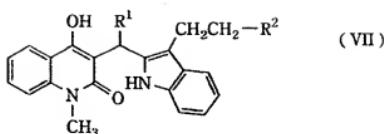
本発明の別の目的は、新しいキマーゼ阻害活性化合物の製造法を提供するにある。本発明のさらに別の目的は、医薬として有用であるキマーゼ阻害活性を有する新しい医薬組成物、ならびにキマーゼ阻害剤を提供するにある。

20 発明の開示

前記の本発明の目的を達成するために、本発明者らは種々研究を行った。その研究の一環として、本発明者らはキマーゼ阻害活性を有する新規な化合物を発見および開発するため、微生物産物をソースに新規化合物の探索

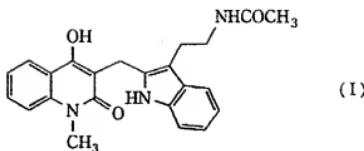
を行った。そして本発明者らは、本発明者らが東京都、八丈島から採取した土壤試料より分離された新規な微生物であって、SF2809株と命名したミクロモノスボラ科の一菌株を培養した。その結果、このSF2809株の培養物に
5 ヒト型キマーゼ阻害活性が発現したことを見い出した。
さらに研究の結果、SF2809株の培養物から、ヒト型キマーゼ阻害活性を有する6種の活性物質を単離して精製することに成功した。さらに、これら6種の活性物質がそれぞれに後記の式(I)～(IV)で表される化学構造を有す
10 ることを見出し、またこれら6種の活性化合物のそれぞれが新規な化合物であると確認した。そして、これら物質をSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質とそれぞれ命名した。さらに、後記の式(I)で表わされるSF2
15 809-I物質、式(II)で表わされるSF2809-II物質、式(III)で表わされるSF2809-III物質、式(IV)で表わされるSF2809-IV物質、式(V)で表わされるSF2809-V物質および式(VI)
I)で表わされるSF2809-VI物質は、それぞれヒト型キマーゼ阻害活性を有することを確認した。そして、これらSF
20 2809-I物質～-VI物質は後記の一般式(VII)により総括的に表し得ると認められた。これらの知見に基づいて本発明を完成した。

従つて、第1の本発明においては、次の一般式(VII)



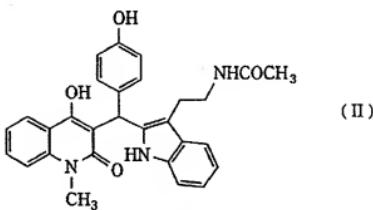
[式中、R¹は水素原子、フェニル基またはp-ヒドロキシフェニル基であり、R²はアセチルアミノ基-NHCOCH₃またはヒドロキシル基であり、そしてSF2809-I物質ではR¹は水素原子で且つR²はアセチルアミノ基であり、SF2809-II物質ではR¹はp-ヒドロキシフェニル基で且つR²はアセチルアミノ基であり、SF2809-III物質ではR¹は水素原子で且つR²はヒドロキシル基であり、SF2809-IV物質ではR¹はp-ヒドロキシフェニル基で且つR²はヒドロキシル基であり、SF2809-V物質ではR¹はフェニル基で且つR²はアセチルアミノ基であり、またSF2809-VI物質ではR¹はフェニル基で且つR²はヒドロキシル基である]で表されるSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質またはSF2809-VI物質である化合物、あるいはその製薬学的に許容される塩が提供される。

第1の本発明の化合物の第1の例として、次式(I)



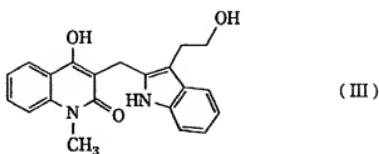
で表わされる SF2809-I 物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

第 1 の本発明の化合物の第 2 の例としては、次式 (II)



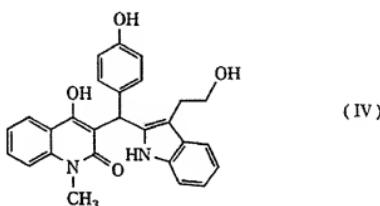
で表わされる SF2809-II 物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

第 1 の本発明の化合物の第 3 の例としては、次式 (III)



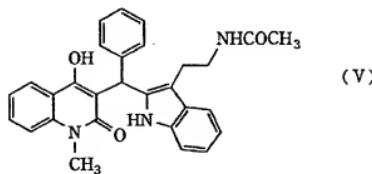
で表わされるSF2809-III物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

第1の本発明の化合物の第4の例としては、次式(IV)



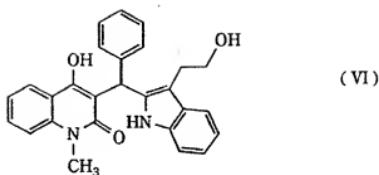
5 で表わされるSF2809-IV物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

また第1の本発明の化合物の第5の例としては、次式(V)



10 で表わされるSF2809-V物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

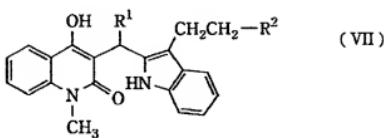
第1の本発明の化合物の第6の例としては、次式(VI)



で表わされるSF2809-VI物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

上記の式(I)～(VI)でそれぞれ表されるSF2809-I、SF2
5 SF2809-II、SF2809-III、SF2809-IV、SF2809-VおよびSF280
9-VIの各物質の製薬学的に許容される塩は、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩あるいはカルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属塩、さらに製薬学的に許容される無機酸、有機酸等との酸付加塩も包含する。

10 第1の本発明によるSF2809-I、-II、-III、-IV、-Vおよび-VI物質は、要約すると、これらを総括的に示す次の一般式(VII):



[式中、R¹は水素原子、フェニル基またはp-ヒドロキ

シフェニル基であり、R²はアセチルアミノ基-NHCOCH₃またはヒドロキシリ基である]で表される化合物である。

次に、第1の本発明によるSF2809-I、-II、-III、-IV、-Vおよび-VIの各物質の物理化学的性状を記載する。

5 第1の本発明によるSF2809-I物質は前述の式(I)で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状：淡黄色の粉末

(2) 分子式：C₂₃H₂₃O₃N₃

(3) マススペクトル(FAB-MS) : m/z 390 (M+H)⁺

10 (4) 紫外線吸収スペクトル

MeOH+1N HCl 溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max, nm}}(\epsilon)$: 227(45900), 277(10900), 284(10900),
319(6420), 332(5250)

MeOH+1N NaOH 溶液で測定時に

15 $\lambda_{\text{max, nm}}(\epsilon)$: 206(54900), 222(54500), 257s(14000),
292(12100), 310(11700)

(5) 赤外線吸収スペクトル

$\nu_{\text{max, KBr cm}^{-1}}$: 1630, 1610, 1589, 1572, 1460, 1338,
1238, 1217, 1156, 1093, 1045, 748

20 (6) ¹H-NMRスペクトル(CD₃OD, 400MHz)

δ (ppm) : 1.89(3H, s), 3.09(2H, t, J=7.1Hz), 3.48(2H,
t, J=7.1Hz), 3.73(3H, s), 4.17(2H, s), 6.92
(1H, ddd, J=7.8, 7.1, 1.2Hz), 6.96(1H, ddd,
J=7.8, 7.1, 1.2Hz), 7.20(1H, dd, J=7.8,

10

1. 2Hz), 7. 30 (1H, ddd, J=8. 1, 7. 1, 1. 0Hz),
 7. 44 (1H, dd, J=7. 8, 1. 2Hz), 7. 54 (1H, dd,
 J=8. 5, 1. 0Hz), 7. 62 (1H, ddd, J=8. 5, 7. 1,
 1. 4Hz), 8. 12 (1H, dd, J=8. 1, 1. 4 Hz)

5 (7) ^{13}C -NMRスペクトル (CD₃OD, 100MHz)

δ (ppm): 22. 1(t), 22. 6(q), 24. 8(t), 30. 2(q),
 41. 5(t), 108. 6(s), 110. 1(s), 111. 6(d),
 115. 7(d), 118. 5(d), 118. 5(s), 119. 4(d),
 121. 5(d), 122. 9(d), 124. 7(d), 129. 7(s),
 131. 8(d), 136. 5(s), 137. 1(s), 140. 2(s),
 158. 8(s), 166. 2(s), 173. 6(s)

10

(8) 溶解性：メタノール、酢酸エチルおよびジメチルスルフォキシドに可溶で、クロロホルムに難溶、またヘキサン及び水に不溶である。

15 第1の本発明によるSF2809-II物質は前述の式(II)で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状：淡赤色の粉末

(2) 分子式： $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_3$

(3) マススペクトル (FAB-MS) : m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 (4) 紫外線吸収スペクトル

MeOH+1N HCl溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max}, \text{nm}}(\varepsilon)$: 227 (68600), 278 (15500), 286 (15500),
 322 (10600), 335 (7730)

MeOH+1N NaOH 溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max, nm}} (\epsilon)$: 207(93200), 223(81600), 260s(29000),
283(23200), 292(22700), 310s(18800)

(5) 赤外線吸収スペクトル

$\nu_{\text{max, cm}^{-1}}$: 1632, 1610, 1572, 1510, 1460, 1388,
5 1336, 1240, 1172, 1089, 754

(6) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400MHz)

δ (ppm): 1.72(3H, s), 3.00(1H, m), 3.14(1H, m), 3.33
(1H, m), 3.50(1H, m), 3.70(3H, s), 6.31(1H,
s), 6.63(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.87(2H, d,
10 $J=8.8\text{ Hz}$), 6.97(1H, dd, $J=7.8, 7.1\text{ Hz}$), 7.03
(1H, dd, $J=8.0, 7.1\text{ Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$),
7.32(1H, ddd, $J=8.1, 7.1, 1.0\text{ Hz}$), 7.52(1H, d,
 $J=7.8\text{ Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=8.8, 1.0\text{ Hz}$), 7.63
(1H, ddd, $J=8.8, 7.1, 1.4\text{ Hz}$), 8.07(1H, dd, $J=$
15 8.1, 1.4Hz)

(7) $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 100MHz)

δ (ppm): 22.5(q), 25.0(t), 30.2(q), 37.7(d),
20 41.7(t), 110.6(s), 111.9(d), 114.9(s),
115.8(d), 115.9(d), 115.9(d), 118.9(s),
118.9(d), 119.5(d), 122.0(d), 123.1(d),
124.5(d), 129.2(d), 129.2(d), 129.3(s),
132.1(d), 134.6(s), 136.9(s), 137.9(s),
140.2(s), 156.4(s), 161.0(s), 165.7(s),
173.4(s)

(8) 溶解性：メタノール、酢酸エチルおよびジメチルスルフォキシドに可溶で、クロロホルムに難溶、またヘキサン及び水に不溶である。

第1の本発明によるSF2809-III物質は前述の式(III)
5 で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状：淡黄色の粉末

(2) 分子式： $C_{21}H_{20}O_3N_2$

(3) マススペクトル(FAB-MS)： m/z 349 ($M+H$)⁺

(4) 紫外線吸収スペクトル

10 MeOH+1N HCl溶液で測定時に

$\lambda_{max, nm}(\epsilon)$: 227(47000), 276(10800), 284(11000),
319(6450), 332(5050)

MeOH+1N NaOH溶液で測定時に

15 $\lambda_{max, nm}(\epsilon)$: 205(44300), 223(46300), 257s(12200),
292(10500), 310(10100)

(5) 赤外線吸収スペクトル

$\nu_{max, KBr cm^{-1}}$: 1628, 1608, 1576, 1460, 1336, 1236,
1155, 1093, 1055, 1045, 758, 748

(6) ¹H-NMRスペクトル(CD₃OD, 400MHz)

20 δ (ppm) : 3.09(2H, t, J=6.6Hz), 3.75(3H, s), 3.82
(2H, t, J=6.6Hz), 4.21(2H, s), 6.92(1H, ddd,
J=7.1, 7.1, 1.2Hz), 6.96(1H, ddd, J=7.1, 7.1,
1.4Hz), 7.18(1H, dd, J=7.1, 1.2Hz), 7.28(1H,
ddd, J=8.1, 7.1, 1.2Hz), 7.41(1H, dd, J=7.1,

1.4Hz), 7.55(1H, dd, J=8.5, 1.2Hz), 7.63(1H,
ddd, J=8.5, 7.1, 1.2Hz), 8.05(1H, dd, J=8.1,
1.2Hz)

(7) ^{13}C -NMRスペクトル (CD₃OD, 100MHz)

5 δ (ppm): 22.2(t), 28.3(t), 30.3(q), 63.8(t),
108.8(s), 110.0(s), 111.5(d), 115.6(d),
118.2(s), 118.4(d), 119.4(d), 121.5(d),
123.1(d), 124.4(d), 129.6(s), 132.0(d),
135.6(s), 137.1(s), 140.0(s), 159.7(s),
10 166.2(s)

(8) 溶解性：メタノール、酢酸エチルおよびジメチルスルフォキシドに可溶で、クロロホルムに難溶、またヘキサン及び水に不溶である。

15 第1の本発明によるSF2809-IV物質は前述の式(IV)で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状：淡赤色の粉末

(2) 分子式： $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$

(3) マススペクトル (FAB-MS) : m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(4) 紫外線吸収スペクトル

20 MeOH+1N HCl溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max, nm}}(\varepsilon)$: 228(57400), 280(14500), 323(8020),
334(6170)

MeOH+1N NaOH 溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max, nm}}(\varepsilon)$: 205(75700), 223(58000), 260s(16700),

286 (16000), 293 (16000), 310 (13600)

(5) 赤外線吸収スペクトル

ν_{max} , KBr cm⁻¹ : 1630, 1610, 1574, 1510, 1460, 1388,

1338, 1240, 1091, 1045, 756

5 (6) ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz)

δ (ppm) : 3.05 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.71 (3H, s),
 3.73 (2H, m), 6.27 (1H, s), 6.63 (2H, d,
 J=8.8Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 6.98
 (1H, dd, J=7.8, 7.1Hz), 7.04 (1H, dd,
 J=7.8, 7.1Hz), 7.29 (1H, d, J=7.8Hz),
 7.33 (1H, ddd, J=8.1, 7.1, 1.0Hz), 7.52
 (1H, d, J=7.8Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.5,
 1.0Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.5, 7.1,
 1.4Hz), 8.08 (1H, dd, J=8.1, 1.4Hz)

15 (7) ¹³C-NMRスペクトル (CD₃OD, 100MHz)

δ (ppm) : 28.7 (t), 30.3 (q), 38.1 (d), 63.8 (t),
 110.2 (s), 111.9 (d), 115.1 (s), 115.8 (d),
 115.9 (d), 115.9 (d), 118.1 (s), 118.9 (d),
 119.6 (d), 122.1 (d), 123.3 (d), 124.5 (d),
 20 129.1 (d), 129.1 (d), 129.4 (s), 132.2 (d),
 134.3 (s), 136.9 (s), 137.7 (s), 140.2 (s),
 156.5 (s), 159.9 (s), 165.6 (s)

(8) 溶解性：メタノール、酢酸エチルおよびジメチルスルフォキシドに可溶で、クロロホルムに難溶、またヘキ

サン及び水に不溶である。

第1の本発明によるSF2809-V物質は前述の式(V)で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状：無色の粉末

5 (2) 分子式： $C_{29}H_{27}O_3N_3$

(3) マススペクトル(FAB-MS)： m/z 466 ($M+H$)⁺

(4) 紫外線吸収スペクトル

MeOH+1N HCl溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max}, \text{nm}}(\varepsilon)$: 227(62800), 278(14400), 284(14000),

10 323(9120), 335(6980)

MeOH+1N NaOH溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max}, \text{nm}}(\varepsilon)$: 207(83700), 222(75300), 257s(23700),

284(17700), 292(18100), 310(15800)

(5) 赤外線吸収スペクトル

15 $\nu_{\text{max}, \text{KBr cm}^{-1}}$: 1632, 1611, 1589, 1572, 1460, 1387,
1338, 1244, 1213, 1157, 1089, 754

(6) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル(CD_3OD , 400MHz)

δ (ppm) : 1.68(3H, s), 3.04(1H, m), 3.18(1H, m),
3.33(1H, m), 3.55(1H, m), 3.67(3H, s),

20 6.42(1H, s), 6.95(1H, dd, $J=7.6, 7.1\text{Hz}$), 7.02(2H, m),
7.01(1H, dd, $J=8.1, 7.1\text{Hz}$), 7.02(2H, m),
7.06(1H, m), 7.14(2H, m), 7.23(1H, ddd,
 $J=8.1, 7.1, 1.0$), 7.27(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
7.47(1H, dd, $J=8.5, 1.0\text{Hz}$), 7.52(1H, d,

$J=7.6\text{ Hz}$), 7.56(1H, ddd, $J=8.5, 7.1,$

1.2Hz), 8.11(1H, dd, $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$)

(7) $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 100MHz)

δ (ppm) : 22.4(q), 24.9(t), 30.1(q), 38.2(d),

5 41.7(t), 110.2(s), 111.8(d), 113.5(s),

115.5(d), 118.9(d), 119.4(d), 120.8(s),

121.9(d), 122.6(d), 125.1(d), 126.3(d),

128.0(d), 128.0(d), 128.9(d), 128.9(d),

129.2(s), 131.6(d), 136.9(s), 138.7(s),

10 140.5(s), 144.9(s), 165.3(s), 166.1(s),

173.4(s)

(8) 溶解性：メタノール、酢酸エチル、ジメチルスルフオキシドおよびクロロホルムに可溶、またヘキサン及び水に不溶である。

15 第1の本発明によるSF2809-VI物質は前述の式(VI)で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状：無色の粉末

(2) 分子式： $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$

(3) マススペクトル (FAB-MS) : m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 (4) 紫外線吸収スペクトル

MeOH+1N HCl溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max}, \text{nm}} (\varepsilon)$: 227(50200), 278(11900), 322(7490),

334(5960)

MeOH+1N NaOH溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max, nm}} (\varepsilon)$: 205 (51700), 223 (51100), 258s (13200),
293 (10500), 310 (9790)

(5) 赤外線吸収スペクトル

$\nu_{\text{max, cm}^{-1}}$: 1624, 1610, 1589, 1574, 1460, 1395,
5 1386, 1338, 1214, 1157, 1091, 1043,
756

(6) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400MHz)

δ (ppm) : 3.08 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.68 (3H, s),
3.73 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.96 (1H, ddd,
10 J=7.8, 7.1, 1.2Hz), 7.00 (2H, m), 7.01
(1H, ddd, J=7.8, 7.1, 1.2Hz), 7.06 (1H,
m), 7.14 (2H, m), 7.25 (1H, ddd, J=8.1,
7.1, 1.0Hz), 7.27 (1H, dd, J=7.8, 1.2Hz),
7.49 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 7.51 (1H, dd,
15 J=7.8, 1.2Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.5, 7.1,
1.4Hz), 8.12 (1H, dd, J=8.1, 1.4Hz)

(7) $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 100MHz)

δ (ppm) : 28.8 (t), 30.1 (q), 38.4 (d), 63.9 (t),
109.6 (s), 111.7 (d), 113.4 (s), 115.4 (d),
20 118.8 (d), 119.3 (d), 120.9 (s), 121.7 (d),
122.6 (d), 125.3 (d), 126.3 (d), 128.0 (d),
128.0 (d), 128.8 (d), 128.8 (d), 129.4 (s),
131.6 (d), 136.8 (s), 138.8 (s), 140.5 (s),
144.9 (s), 165.4 (s), 166.2 (s)

(8) 溶解性：メタノール、酢酸エチル、ジメチルスルフオキシドおよびクロロホルムに可溶、またヘキサン及び水に不溶である。

さらに、第2の本発明においては、ダクチロスポランギウム属に属して且つ前記の式(I)のSF2809-I物質、前記の式(II)のSF2809-II物質、前記の式(III)のSF2809-III物質、前記の式(IV)のSF2809-IV物質、前記の式(V)のSF2809-V物質および前記の式(VI)のSF2809-VI物質のうちの少なくとも一つを生産する菌を培養し、その培養物からSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質のうちの少なくとも一つを採取することを特徴とする、SF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質および(または)SF2809-VI物質の製造法が提供される。

第2の本発明方法に使用されるSF2809-I、-II、-III、-IV、-Vおよび-VI物質の少なくとも一つを生産する菌は、以下の記載で単に「SF2809物質生産菌」と略記することがある。

上記のSF2809物質生産菌として、例えば本発明者らが東京都八丈島で採取した土壤試料から新たに分離され且つミクロモノスボラ科に所属すると認められる一菌株であるSF2809株が挙げられる。本SF2809株の菌学的性状は以下のとおりである。

なお、本発明方法で用いられるSF2809物質生産菌は、本明細書に記載の特定の微生物に限定されるものではない。SF2809-I物質～-VI物質の少なくとも一つを生産する能力を有している菌であればSF2809物質生産菌として5いずれを用いてもよい。使用できる微生物の好適な例としては、SF2809株、あるいはこれらの菌株の継代培養物、人工変異株並びに自然変異株等が挙げられる。

次に、上記のSF2809株の諸性質を記載する。

1. SF2809株の菌学的性状

10 SF2809株の形態観察、培養性状、生理学的性質を調べるために用いた培地、方法は主にシャーリングとゴットリープ（Shirling, E. B. and Gottlieb, D.、Int. J. Syst. Bacteriol.、16巻、313-340頁、1966年）と、ワックスマン（Waksman, S. A.、The actinomycetes Vol. 15 2: Classification, identification and description of genera and species. The Williams and Wilkins Co., Baltimore、1961年）の方法に従った。また形態観察のため本菌株をISP培地、酵母エキス・でんぶん寒天培地（酵母エキス0.2%、でんぶん1.0%、寒天18g、精製水20 1L、pH 7.0）、リンゴ酸カルシウム寒天培地、リンゴ酸ナトリウム寒天培地あるいはコハク酸ナトリウム寒天培地（Shomura, T.、Actinomycetol、7巻、88-98頁、1993年）で培養し、光学顕微鏡並びに走査型電子顕微鏡で観察した。なおSF2809株は主に28℃で14日間培養した。

色の表示はColor Harmony Manual (Container Corporation of America, 1958.) に従った。その他、細胞壁アミノ酸分析はベッカー等の方法 (Becker, B.ら、Appl. Microbiol.、12巻、421-423頁、1964年)、全菌体糖組成はルシェバリエ等の方法 (Lechevalier, M. P.ら、Int. J. Syst. Bacteriol.、20巻、435-443頁、1970年)、細胞壁ペプチドグリカンのアシル型は内田らの方法 (Uchida, K.ら、J. Gen. Appl. Microbiol.、23巻、249-260頁、1977年) に従って分析した。また遺伝学的な系統を10調べるために16S rRNA遺伝子の塩基配列を解析した。

(1) 形態的特徴

SF2809株の栄養菌糸(直径0.4-0.5 μm)はよく発達し、不規則に分岐するが、断裂はしない。また気菌糸の形成は見られない。栄養菌糸には単独で球状の胞子様構造体15が多数形成される。これらは直径1.0-1.6 μmで、表面は平滑ないしわずかに粗面である。また、栄養菌糸から気中へ伸びる指状又は棒状の胞子嚢はみられない。

(2) 培養性状及び生理的性質

SF2809株の培養性状及び生理的性質を下記の表1と表20表2に、また炭素源利用性を表3に示した。生育は多くの培地で普通から貧弱であり、全ての培地で球状の胞子様構造体が観察された。栄養菌糸の色調は、橙一橙褐色である。なお典型的なミクロモノスピラ属で観察される熟成に伴うコロニーの黒変や、温潤化はSF2809株には認め

られない。

表 1

SF2809株の培養性状

培地	生育	栄養菌糸の色	可溶性色素	気菌糸
酵母エキス・麦芽エキス寒天 (ISP medium No. 2)	普通	アブリコソット(4ga)	なし	なし
オートミール寒天 (ISP medium No. 3)	豊富	ラセットオレンジ(4nc)	なし	なし
無挽穀・でんぶん寒天 (ISP medium No. 4)	豊富	ダークラグッジタン(4pg)	なし	なし
グリセロール・アスパラギン寒天 (ISP medium No. 5)	貧弱	ライトメロンイエロー(3ea)	なし	なし
ペプトン・酵母エキス・鉄寒天 (ISP medium No. 6)	貧弱	ライトメロンイエロー(3in)	なし	なし
チロシン寒天 (ISP medium No. 7)	貧弱	ライトメロンイエロー(3ea)	なし	なし
酵母エキス・でんぶん寒天	豊富	オレンジラスト(4pe)	なし	なし
ベンネット寒天	豊富	シナモンイエローマーブル(3Lc)	なし	なし
リンゴ酸カルシウム寒天	貧弱	メロンイエロー(3ga)	なし	なし
リンゴ酸ナトリウム寒天	貧弱	ライトメロンイエロー(3ea)	なし	なし
コハク酸ナトリウム寒天	貧弱	ライトメロンイエロー(3ea)	なし	なし

表 2

SF2809株の生理的性質

条件	性 質
生育温度範囲 (至適)	15-37°C (28°C)
ゼラチン液化	- ~ (+)
ミルク凝固	- ~ (+)
ミルクペプトン化	- ~ (+)
スターーチ分解	+
硝酸塩還元	+
メラノイド色素產生	-
食塩耐性	≤1%

表 3

SF2809株の炭素源利用性

炭素源	生 育
D-グルコース	+
シュークロース	+
D-キシロース	+
D-フラクトース	+
L-ラムノース	+
ラフィノース	+
L-アラビノース	+
イノシトール	-
マンニトール	+

+ : 利用する、+ - : 弱く利用する、- : 利用しない
Basal medium: ISP培地 No. 9

5 (3) 化学分類学的性質

細胞壁には、メソ・ジアミノピメリシン酸およびグリシンの存在が確認され、また全菌体の加水分解物中には、

アラビノースとキシロースが検出されたことから、SF2809株はルシェバリエ等の分類による細胞壁化学型 IID型と分類された。またペプチドグリカンのアシル型はグリコレート型で、ミコール酸は検出されなかった。主要な
5 メナキノンは、MK-9(H₆)とMK-9(H₈)がほぼ同量で計90%をしめた。主要菌体脂肪酸はiso-C16:0, iso-C15:0, anteiso-C17:0, anteiso-C15:0, iso-C17:0の分岐脂肪酸で約80%を占め、マイナーとしてモノ不飽和分岐脂肪酸と直鎖飽和脂肪酸が各々5~10%含み、10メチル脂肪酸
10 やハイドロキシ脂肪酸を含まない。

これらの形態的性質と化学分類学的性質から、SF2809株はミクロモノスボラ科 (family Micromonosporaceae)に所属することが強く示唆された。

(4) 遺伝学的解析

15 SF2809株の16SrRNA遺伝子の全塩基配列を解読し(アクセションナンバー: AB017374)、公開されている細菌のデータと比較検討を行った結果、本菌株はダクチロスボランギウム (Dactylosporangium) 属のクラスターに収容された。また塩基配列内にはミクロモノスボラ科に共通のシグネットア領域の存在も確認された。
20

上記のような化学分類学的性質および遺伝学的解析からは、SF2809株はダクチロスボランギウム (Dactylosporangium) 属に属する大きな可能性が示唆された。しかしながらこのダクチロスボランギウム属の特徴である指状

の胞子嚢の形成は各種の培地上で生育したSF2809株を検討したが観察されず、現在の放線菌分類体系ではSF2809株はダクチロスボランギウム属であるとは完全には断定できなかった。しかしSF2809株はミクロモノスボラ科に5 所属する放線菌であると認定できる。他方、SF2809株は球状の構造体を豊富に形成しており、この球状構造体はダクチロスボランギウム属の菌株がしばしば形成する球状の構造体であるグロボース・ボディーに類似している。またエンサインらの発表によれば、グロボース・ボディ10 一は発芽することが示され、胞子の一種であることを明らかにしている(Ensign, J. C., Ann. Rev. Microbiol., 32巻、185-219頁、1978年)。

これらを合わせて考察すると、SF2809株は胞子嚢の形成能を失ったダクチロスボランギウム (*Dactylosporangium*) 属に属する菌株であると暫定的に考えられる。なお、SF2809株がダクチロスボランギウム属の一菌株であると15 決定できるか研究を続行中である。

SF2809株は、平成10年8月31日付けで受託番号FERM P-16975として日本、茨城県つくば市東1丁目1番3号に在る工業技術院生20 命工学工業技術研究所に寄託した。しかし、1999年9月16日以降は同所にブダペスト条約の規約下にFERM BP-68 72の受託番号で寄託されている。

次に、第2の本発明の方法によって、SF2809-I物質～SF2809-VI物質の少なくとも一つを製造する具体的な方

法を説明する。

(1) SF2809物質生産菌の培養

第2の本発明の方法では、SF2809物質生産菌、好ましくは例えばSF2809株を適当な炭素源および窒素源を含む栄養培地で培養する。使用される培地は天然培地、合成培地のいずれでもよい。炭素源としては、グルコース、フラクトース、シュクロース、糖蜜、でんぶんあるいはでんぶん加水分解物等の炭水化物、並びに酢酸、プロピオン酸等の有機酸もしくはグリセリン等のアルコール類が用いられる。一方、窒素源としては、通常ペプトン、肉エキス、酵母エキス、コーンスチーブリカー、オートミール、小麦胚芽、カゼイン加水分解物、大豆粕および大豆粕加水分解物等を使用するが、アンモニウム塩（例えば、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、リン酸アンモニウム等）、尿素、アミノ酸等の無機および有機の窒素化合物も有効である。なおこれらの炭素源及び窒素源はそれぞれ併用することができる。

必要ある場合には、リン酸第一カリウム、リン酸第二カリウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、硫酸第一鉄、硫酸マンガン、硫酸銅、炭酸カルシウムまたはその他の無機塩類を培地に添加してもよい。また培地が発泡する場合には、液体パラフィン、動物油、植物油、鉱物油またはシリコン等を添加することができる。

SF2809物質生産菌の培養は、振盪培養または深部通気攪拌培養等により好気的条件下で行う。培養温度は、SF2809物質生産菌が目的物質を生産する範囲内で適宜変更しうるが、好ましくは15～37℃がよい。培養時間は通常15～10日間である。培養終了後、培養物から目的物質であるSF2809物質の少なくとも一つを採取してから精製する。

(2) SF2809物質の採取と精製

微生物培養物からの本発明のSF2809物質の採取に当たっては、先づ該培養物を濾過または遠心分離法によって10菌体と培養濾液に分ける。次いで、SF2809物質の性状を利用した通常の分離手段、例えば溶剤抽出法、吸着剤を用いた吸脱着法、各種樹脂を用いたクロマトグラフ法、沈殿法等を適宜組み合わせてSF2809物質を分離し、さらに精製することができる。例えば、SF2809株の培養液に15アセトンを加えて菌体からSF2809物質を抽出し、濾過する。さらにその濾液からアセトンを留去した後に酢酸エチルで抽出する。その後、酢酸エチル抽出液をシリカゲル、セファデックスLH-20、ODSの各カラムで順次にクロマトグラフィーによる精製をすすめる。最後にHPLCあるいはTLCによる分画操作を行なうことによりSF2809-I物質～SF2809-VI物質の各々を単離することができる。

前述したように、第1の本発明によるSF2809-I物質～SF2809-VI物質の各々はキマーゼに対して阻害活性を有する。SF2809物質のキマーゼ阻害活性を次の試験例により

調べた。

試験例1 本例においては、SF2809物質のキマーゼ阻害活性を下記のように測定した。

(1) 酶素キマーゼの調製

5 用いる組換えプロ型ヒトキマーゼは浦田らの報告 (Urata ら、J.Biol.Chem., 266巻 17173頁、1991年) に従つて調製した。すなわちヒトキマーゼをコードするcDNAを含有する組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞 (Tn5) を培養し、得られた培養上清からヘパリンセファロース (ファルマシア社製) によりキマーゼを採取して精製した。さらに、村上らの報告 (Murakamiら J.Biol.Chem., 270巻 2218頁、1991年) に従いキマーゼ精製品を活性化した後、ヘパリンセファロースで精製し、活性型ヒトキマーゼを得た。

15 (2) キマーゼ阻害活性の測定

前項の方法で得られた1~5 ngの活性型ヒトキマーゼを含む50 μlのバッファーA(0.5~3.0 M NaCl, 50 mMトリス塩酸 pH 8.0)に、被検物質としてのSF2809物質を含むジメチルスルフォキシド(DMSO)溶液 2 μlを加えた。その後、基質として0.5 mMスクシニル-アラニル-ヒスチジル-プロリル-フェニルアラニル-パラニトロアニリド(パックム社製)を含む50 μlのバッファーAを加えて室温にて5分間反応させた。反応液の405 nmの吸光度の経時変化を測定し、キマーゼ阻害活性を調べた。

(3) 結果

本発明によるSF2809-I物質～SF2809-VI物質のいずれもヒトキマーゼ活性の50%阻害濃度(IC_{50})が $7.3 \times 10^{-6}M$ ～ $1.4 \times 10^{-8}M$ の範囲であり、強いキマーゼ阻害活性が認められた。

具体的には、前記のヒトキマーゼの酵素活性を50%阻害するのに要するSF2809-I物質、-II物質、-III物質、-IV物質、-V物質および-VI物質の IC_{50} 値は、それぞれに、 $7.3 \times 10^{-6}M$ 、 $4.1 \times 10^{-8}M$ 、 $2.1 \times 10^{-6}M$ 、 $8.1 \times 10^{-8}M$ 、 $4.3 \times 10^{-8}M$ および $1.4 \times 10^{-8}M$ であることが認められた。

以上の試験例から明らかのように、SF2809-I、SF2809-II、SF2809-III、SF2809-IV、SF2809-VおよびSF2809-VI物質はいずれもキマーゼ阻害活性を示す。従って、これらSF2809-I物質～SF2809-VI物質の各物質はキマーゼ阻害活性を利用して、たとえば心筋梗塞、心肥大、心不全、心筋症、動脈硬化、高血圧、血管内膜肥厚、末梢循環器障害、腎不全、アレルギー、各種の炎症、アトピー性皮膚炎、リウマチ、喘息、気管支炎の治療もしくは予防に有用である。本発明によるSF2809各物質は慣用される製薬学的に許容できる固体または液体状の担体と混和されて医薬組成物に調合できる。

従って、第3の本発明においては、前記のSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質またはSF2809-VI物質、あるいはその製薬学

的に許容される塩を、製薬学上許容し得る担体とともに含んでなる医薬組成物が提供される。

第3の本発明組成物はキマーゼ阻害活性を有し、ヒトを含む動物に医薬として投与することができる。具体的には第3の本発明組成物は心筋梗塞、心肥大、心不全、心筋症、動脈硬化、高血圧、血管内膜肥厚、末梢循環器障害、腎不全、アレルギー、各種の炎症、アトピー性皮膚炎、リウマチ、喘息、気管支炎等の治療もしくは予防に効果がある。

第3の本発明による医薬組成物において、配合される担体は製薬学技術で慣用される固体または液体状の担体であることができる。固体状担体は例えば、デンプン、乳糖、結晶セルロース、炭酸カルシウムであることができ、また液体状担体は例えば生理食塩水、含水エタノールまたはエタノールであることができる。本組成物における有効成分としてのSF2809物質の含量は、疾病を治療するのに充分な量であれば特に限定されないが、例えば組成物全体の重量に基づいて0.01%以上100%未満、好ましくは0.1%以上80%以下の範囲であることができる。

第3の本発明による医薬組成物は、これを投与する場合、種々の使用担体、投与形態あるいは使用形態に合わせて、常法に従い製剤化される。

経口投与のための製剤としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、舌下剤

等が挙げられる。また非経口投与のための製剤としては、注射剤、経皮吸収剤、吸入剤、坐剤等が挙げられる。製剤化に際しては、界面活性剤、賦形剤、安定化剤、湿潤剤、崩壊剤、溶解補助剤、等張剤、緩衝剤、着色料、着香料等の医薬用添加剤を適宜使用する。

医薬としてのSF2809-I物質～SF2809-VI物質の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路により異なるが、ヒトに経口投与する場合には成人一人当たり一日に0.01～1000mg/kgの範囲であり、また静脈投与の場合には同じく0.001～100 mg/kgの範囲内で投与する。

さらに、第4の本発明においては、前記の式(I)のSF2809-I物質、式(II)のSF2809-II物質、式(III)のSF2809-III物質、式(IV)のSF2809-IV物質、式(V)のSF2809-V物質または式(VI)のSF2809-VI物質、あるいはその製薬学的に許容される塩よりなるキマーゼ阻害剤が提供される。第4の本発明によるキマーゼ阻害剤では、SF2809-I物質～SF2809-VI物質の各々、あるいはその塩がそのまま単独に使用でき、例えば酵素に対する試薬として利用できる。

さらにまた、第5の本発明においては、有用で新規な微生物として、前記された菌学的性質を有してダクチロスボランギウム属に属する微生物であって、前記の式(I)のSF2809-I物質、式(II)のSF2809-II物質、式(III)のSF2809-III物質、式(IV)のSF2809-IV物質、式(V)のSF2809-V物質および式(VI)のSF2809-VI物質を生産する特性を

有し、また工業技術院生命工学工業技術研究所におけるFERM BP-6872の受託番号を有するSF2809株が提供される。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施例を示すが、本発明はこれに限定

5 されるものではなく、ここに示さなかつた変法あるいは修飾手段の全てを包括する。

実施例 1 SF2809物質の生産

(1) SF2809物質生産菌の培養

グルコース 1.0%、可溶性澱粉 2.0%、酵母エキス 0.3%、
10 ポリペプトン 0.5%、小麦胚芽 0.6%、ソイビーンミール 0.
2% および炭酸カルシウム 0.2% を含み、6N NaOH で pH 7.
0 に調整した前培養培地を 100 ml 容エレンマイヤーフラ
スコ 3 本に 20 ml ずつ分注し、120°C で 20 分間滅菌した。これに寒天平板で培養した SF2809 株 (FERM BP-6872 として
15 寄託) を一白金耳ずつ植菌し、28°C で 4 日間振盪培養した。
次いで別量の前培養培地を 2 L 容エレンマイヤーフラス
コ 3 本に 200 ml ずつ分注して 120°C で 20 分間滅菌処理し、
これに前述の振とう培養で得た培養液の全量を移植後 2
8°C で 2 日間振盪培養して種培養液として用いた。
一方、グルコース 2.0%、可溶性澱粉 1.0%、ソイビーンミール 1.5%、ポリペプトン 0.1%、小麦胚芽 0.8%、スタミノール 0.1%、塩化ナトリウム 0.1% および炭酸カルシウム 0.2% を含み、6N NaOH で pH 8.0 に調整した生産用
20 培地 30 L を、50 L 容のジャーファーメンター 4 基に注入し、

120°Cで20分間滅菌した。その後、先に得た種培養液の全量を無菌的に接種し、28°Cで5日間培養した。搅拌は、250 rpm、通気量は17.5 L/minで行った。

(2) SF2809物質の採取と精製

こうして得られた培養物120 Lを遠心ろ過で菌体と上清に分離した。上清に酢酸エチル100 Lを加えて搅拌抽出した。また菌体に50%アセトン50 Lを加えて抽出し、そのろ液から減圧下でアセトンを留去した後、30 Lの酢酸エチルで抽出した。こうして得られた酢酸エチル層を合わせて減圧下濃縮し、粗抽出物56 gを得た。粗抽出物は2 Lのヘキサンで洗浄後、メタノール500 mlに溶解し、150 gのシリカゲル(ワコーベルC300、和光純薬)を加えて減圧下乾固した。

こうしてシリカゲルに吸着させた粗抽出物をグラスフィルター上のシリカゲル300 gに重層し、クロロホルム3 Lで洗浄後、3%メタノール/クロロホルム4 Lで溶出した。溶出液を減圧下濃縮乾固して20 gの乾固物を得た。これを少量のメタノールに溶解後、その溶液をメタノールで充填したセファデックスLH-20(2000 ml、ファルマシア社)カラムに3回に分けて供与し、それぞれメタノールで溶出して活性分画を集め乾固した(1.9 g)。

得られた乾固残渣を少量のメタノールに溶解し、2倍容量の水を加えた後、得られた溶液を、30%アセトニトリル/水で充填したコスモシール(300 ml、ナカライトスク)

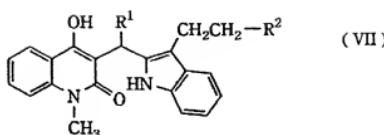
カラムに重層した。初めは30%アセトニトリル、続いて70%アセトニトリルで溶出し、活性分画を集めて乾固した(107 mg)。得られた活性分画は少量のメタノールに溶解後、その溶液を、3回に分けてHPLC(カラム：イナート5 シルODS-2、内径2 cm×25 cm、ジーエルサイエンス社)に注入し、40%～65%アセトニトリル/水のグラジエントをかけて溶出した。活性分画として6分画が得られた。これら6分画を、それぞれに乾固した。こうしてHPLCの溶出順にSF2809-I物質(2.3 mg)、SF2809-II物質10(1.3 mg)、SF2809-III物質(2.3 mg)、SF2809-IV物質(2.7 mg)、SF2809-V物質(1.1 mg)およびSF2809-VI物質(1.0 mg)を得た。

産業上の利用可能性

以上、説明したとおり、本発明においては、キマーゼ阻害活性を有するSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質、あるいはそれらの製薬上許容される塩が得られた。また、SF2809-I～-VI物質の製造方法が提供される。本発明によるSF2809-I～-VI物質は、キマーゼが関与する20 各種の病気の治療または予防に有効であると期待される。

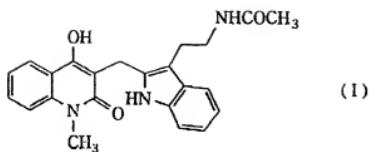
請求の範囲

1. 次の一般式(VII)



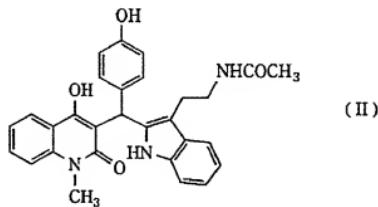
[式中、R¹は水素原子、フェニル基またはp-ヒドロキシフェニル基であり、R²はアセチルアミノ基-NHCOCH₃またはヒドロキシル基であり、そしてSF2809-I物質ではR¹は水素原子で且つR²はアセチルアミノ基であり、SF2809-II物質ではR¹はp-ヒドロキシフェニル基で且つR²はアセチルアミノ基であり、SF2809-III物質ではR¹は水素原子で且つR²はヒドロキシル基であり、SF2809-IV物質ではR¹はp-ヒドロキシフェニル基で且つR²はヒドロキシル基であり、SF2809-V物質ではR¹はフェニル基で且つR²はアセチルアミノ基であり、またSF2809-VI物質ではR¹はフェニル基で且つR²はヒドロキシル基である]で表されるSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質またはSF2809-VI物質である化合物、あるいはその製薬学的に許容される塩。

2. 次式(I)



で表わされるSF2809-I物質である請求の範囲1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

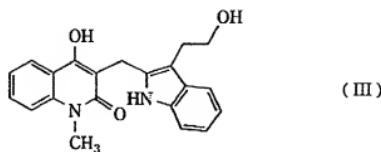
3. 次式(II)



5

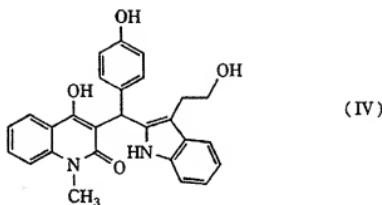
で表わされるSF2809-II物質である請求の範囲1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

4. 次式(III)



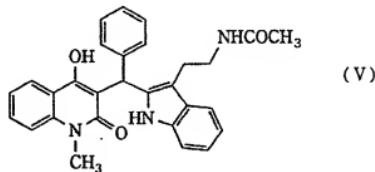
で表わされるSF2809-III物質である請求の範囲1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

5. 次式(IV)



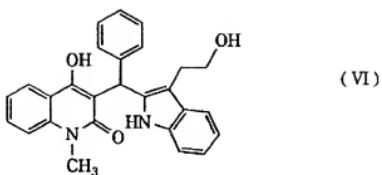
5 で表わされるSF2809-IV物質である請求の範囲1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

6. 次式(V)



10 で表わされるSF2809-V物質である請求の範囲1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

7. 次式(VI)



で表わされるSF2809-VI物質である請求の範囲1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

8. ダクチロスボランギウム属に属して且つ請求の範
5 囲2に記載の式(I)のSF2809-I物質、請求の範囲3に記
載の式(II)のSF2809-II物質、請求の範囲4に記載の式
(III)のSF2809-III物質、請求の範囲5に記載の式(IV)
のSF2809-IV物質、請求の範囲6に記載の式(V)のSF2809
-V物質および請求の範囲7に記載の式(VI)のSF2809-VI
10 物質のうちの少なくとも一つを生産する菌を培養し、そ
の培養物からSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-II
I物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI
物質の少なくとも一つを採取することを特徴とする、SF
2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809
15 -IV物質、SF2809-V物質および(または)SF2809-VI物質
の製造法。

9. 使用されるSF2809-I～VI物質の少くとも一つを生
産する生産菌が工業技術院生命工学工業技術研究所にFE
RM BP-6872の受託番号で寄託されてあるSF2809株である

請求の範囲 8 に記載の方法。

10. 請求の範囲 2 ~ 7 にそれぞれ記載の式(I)の SF
2809-I 物質、式(II)の SF2809-II 物質、式(III)の SF280
9-III 物質、式(IV)の SF2809-IV 物質、式(V)の SF2809-
5 V 物質または式(VI)の SF2809-VI 物質、あるいはその製薬
学的に許容される塩を、製薬学上許容し得る担体とともに
に含んでなる医薬組成物。

11. 心筋梗塞、心肥大、心不全、心筋症、動脈硬化、
高血圧、血管内膜肥厚、末梢循環器障害、腎不全、炎症、
10 アレルギー、アトピー性皮膚炎、リウマチ、喘息または
気管支炎の治療もしくは予防に用いられる請求の範囲
10 に記載の医薬組成物。

12. 請求の範囲 2 ~ 7 にそれぞれ記載の式(I)の SF
2809-I 物質、式(II)の SF2809-II 物質、式(III)の SF
15 2809-III 物質、式(IV)の SF2809-IV 物質、式(V)の SF2809
-V 物質または式(VI)の SF2809-VI 物質、あるいはその製
薬学的に許容される塩よりなるキマーゼ阻害剤。

13. 前記される菌学的性質を有してダクチロスボラ
ンギウム属に属する微生物であつて、請求の範囲 2 ~ 7
20 にそれぞれ記載の式(I)の SF2809-I 物質、式(II)の SF280
9-II 物質、式(III)の SF2809-III 物質、式(IV)の SF2809-
IV 物質、式(V)の SF2809-V 物質および式(VI)の SF2809-V
I 物質を生産する特性を有し、また工業技術院生命工学工
業技術研究所における FERM BP-6872 の受託番号を有する

SF-2809株。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl? C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 11/06, A61P 13/12, A61P 17/00, A61P 27/14, A61P 29/00, A61P 43/00, C12N 9/99

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl? C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 11/06, A61P 13/12, A61P 17/00, A61P 27/14, A61P 29/00, A61P 43/00, C12N 9/99

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-101666 (Shionogi & Co., Ltd.), 21 April, 1998 (21.04.98) (Family: none)	1-13
A	WO, 96/04248, A1 (SUNTORY LIMITED), 15 February, 1996 (15.02.96) & AU, 9530860, A & EP, 721944, A1 & US, 5691335, A	1-13
A	JP, 8-208654 (Wakamoto Pharmaceutics Co., Ltd.), 13 August, 1998 (13.08.98) & EP, 713876, A1 & CA, 2163399, A	1-13
T	FUKAMI, H. et al., "Chymase: its pathophysiological roles and inhibitors." Curr. Pharm. Des. (1998 Dec) Vol. 4, No. 6, p.439-453	1-13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date in conflict with the claimed invention but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 January, 2000 (20.01.00)Date of mailing of the international search report
01 February, 2000 (01.02.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP99/06738
A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))		
Int.C1' C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 11/06, A61P 13/12, A61P 17/00, A61P 27/14, A61P 29/00, A61P 43/00, C12N 9/99		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))		
Int.C1' C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 11/06, A61P 13/12, A61P 17/00, A61P 27/14, A61P 29/00, A61P 43/00, C12N 9/99		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)		
MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP,10-101666 (塩野義製薬株式会社) 21.4月.1998 (21.04.98) (ファミリーなし)	1-13
A	WO,96/04248,A1 (SUNTORY LIMITED) 15.2月.1996 (15.02.96) & AU, 9530860, A & EP, 721944, A1 & US, 5691335, A	1-13
A	JP,8-208654 (わかもと製薬株式会社) 13.8月.1998 (13.08.98) & EP, 713876, A1 & CA, 2163399, A	1-13
T	FUKAMI, H. et al. "Chymase:its pathophysiological roles and inhibitors.", Curr. Pharm. Des. (1998. Dec) Vol. 4, No. 6, p. 439-453	1-13
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示す 「E」国際出願日の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「X」優先権主張による文書等で記載されるもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文書又は他の文書の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文書 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文書 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出版と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 特に開示のある文書であって、当該文書のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 特に開示のある文書であって、当該文書と他の1以上の文書との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 20.01.00	国際調査報告の発送日 01.02.00	
国際調査機関の名称及びて先 日本特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許序審査官(権限のある職員) 高堀 栄二 印	4N 2937
	電話番号 03-3581-1101 内線 3488	

Receipt date: 05/27/2008

Substitute for Form 1449 A & B/PTO

**INFORMATION DISCLOSURE
STATEMENT BY APPLICANT**

(use as many sheets as necessary)

Complete if Known

Divisional of Appln. No.	10/474,334
Confirmation Number	Not yet assigned
Filing Date	May 27, 2008
First Named Inventor	Hidenori URATA et al
Art Unit	Not yet assigned
Examiner Name	Not yet assigned

Sheet	1	of	11	Attorney Docket Number	Q108327
-------	---	----	----	------------------------	---------

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US 3,791,926		02-12-1974	ICHIRO CHIBATA et al.
		US 4,191,152		03-04-1980	HERBERT DEUTSCHMANN
		US 4,312,308		01-26-1982	GORDON C. SLATTERY
		US 5,021,443		06-04-1991	BRU-MAGNIEZ et al.
		US 5,124,336		06-23-1992	BRU-MAGNIEZ et al.
		US 5,128,327		07-7-1992	CHAKRAVARTY et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁴
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
	AT	389 107	B		10-25-1989	FISONS PLC (GB)	Abstract
	AU	46519/99	B2		02-07-2000	TEIJIN LIMITED	Corresponds to WO 00/03997
	CA	2 336 909	A1		01-27-2000	TEIJIN LIMITED	
	FR	2 430 950			02-08-1980	DELALANDE S.A.	Abstract
	HU	213 266	B		12-30-1991	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.	
	EP	0 251 536	A1		01-07-1988	FISONS PLC (GB)	
	EP	0 292 051	A2		11-23-1988	SHIONOGI & CO., LTD.	
	EP	0 323 841	A2		07-12-1989	E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY	
	EP	0 324 377	A2		07-19-1989	E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY	
	EP	0 398 600	A2		11-22-1990	MINNESOTA MINING and MANUFACTURING COMPANY	

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS

Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁴
1		HIDENORI URATA, "A Il Sansei Kei to sono Yokusicho, Ketsuatsu", 2002, 9(8), pages 763 to 768	
2		KAZUKI IZUMI et al., "ACE Sogaizai ni yoru Insulin Teikosei Kaizen no Mechanism", Endocrinology & diabetology 2001, 12(4), pages 391 to 397	
3		NAOHIWA ODA et al., "Shizen Hassho Tonobyro Rat (OLETF Rat) no Totaisha Shogai ni Taisuru ACE Sogaizai no Koka", Nichi Naibunpitsu Kaishi, 1997, 73(3), pages 487 to 493	
4		A. VOORS et al., "Dual Pathway for Angiotensin II Formation in Human Internal Mammary Arteries," British Journal of Pharmacology, Vol. 125, pages 1028-1032 (1998)	
5		ARLENE WOLNY et al., "Functional and Biochemical Analysis of Angiotensin II-Forming Pathways in the Human Heart", Circulation Research, Vol. 80, No. 2, February 1997, pages 219-226	

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				Complete if Known	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				Divisional of Appln. No.	10474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	2	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US 5,191,086		03-02-1993	POSS
		US 5,374,615		12-20-1994	POSS
		US 5,444,068		08-22-1995	HEITSCH et al.
		US 5,449,682		09-12-1995	GREENLEE et al.
		US 5,468,764		11-21-1995	HEITSCH et al.
		US 5,635,525		06-03-1997	HEITSCH et al.
		US 5,691,335		11-25-1997	FUKAMI et al.
		US 5,814,631		09-29-1998	FUKAMI et al.
		US 5,948,785		09-07-1999	AKAHOSHI et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Country Code ³	Number ⁴		
		EP	0 400 974	A2	12-05-1990 MERCK & CO., INC.
		EP	0 442 820	A1	08-21-1991 LABORATOIRES UPSA Abstract
		EP	0 459 136	A1	12-04-1991 TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
		EP	0 501 269	A1	09-02-1992 E.R. SQUIBB & SONS, INC.
		EP	0 533 058	A1	03-24-1993 HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT Abstract
		EP	0 577 023	A2	01-05-1994 HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT Abstract
		EP	0 713 876	A1	05-29-1996 WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
		EP	0 720 982	A1	07-10-1996 TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
		EP	0 721 944	A1	07-17-1996 SUNTORY LIMITED

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.			Translation ⁶
6	A. HUSAIN et al. "The Chymase-Angiotensin System in Humans," Journal of Hypertension, Vol. 11, pages 1155-1159 (1993)				
7	K. V. ANAN'EEVA et al. "Cyclic Thioamides in Nucleophilic Addition Reactions II," 6001 Chemical Abstracts, Vol. 80, No. 9, Abstract No. 47905r, pg. 356; XP-002210547 (1974)				
8	BERTRAM PITTE et al., "Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II", The Lancet, Vol. 355, May 6, 2000, pages 1582-1587				

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614
MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				Complete if Known	
				Divisional of Appln. No.	10474,324
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hiidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet Assigned
				Attorney Docket Number	Q108327
Sheet		3	of	11	

**INFORMATION DISCLOSURE
STATEMENT BY APPLICANT**

(use as many sheets as necessary)

Sheet

3

of

11

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US 6,080,738		06-27-2000	AKAHOSHI et al.
		US 6,500,835	B2	12-31-2002	FUKAMI et al.
		US 2003/0083315	A1	05-01-2003	TSUCHIYA et al.
		US 2004/0010004	A1	01-15-2004	TSUCHIYA et al.
		US 2006/0040976	A1	02-23-2006	MATSUMOTO et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Country Code ³	Number ⁴		
		EP	0 795 548	A1 09-17-1997	SUNTORY LIMITED
		EP	0 826 671	A1 03-04-1998	THE GREEN CROSS CORPORATION
		EP	0 849 259	A1 06-24-1998	FUJI PHOTO FILM CO., LTD.
		EP	0 930 076	A1 07-21-1999	SANKYO COMPANY LIMITED
		EP	1 097 926	A1 05-09-2001	TEIJIN LIMITED
		EP	1 099 690	A1 05-16-2001	SHIONOGI & CO., LTD.
		EP	1 249 450	A1 10-16-2002	TEIJIN LIMITED
		EP	1 142 586	A1 10-10-2001	SUNTORY LIMITED
		JP	62-212386	A 09-18-1987	SUNTORY LIMITED
		JP	1-265089	A 10-23-1989	ZERIA PHARM CO., LTD.
					Abstract
					Abstract

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS						
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.				Translation ⁶
		B.	DAHLOF, "Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): A Randomized Trial Against Atenolol," The Lancet, Vol. 359, pages 995-1003 (3-23-02)	C.	D.	
	9					
	10		DAVID FAXON et al., "Effect of High Dose Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Restenosis: Final Results of the MARCATOR Study, a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Cilazapril", JACC Vol. 25, No. 2, February 1995, pages 362-369			
	11		DENAN JIN et al., "Possible Roles of Cardiac Chymase After Myocardial Infarction in Hamster Hearts", Japan. Journal of Pharmacology, vol. 86, 203 - 214 (2001)			
	12		D. JIN, "Beneficial Effects of Cardiac Chymase Inhibition During the Acute Phase of Myocardial Infarction," Life Sciences, Vol. 71, pages 437-446 (2002)			
	13		European Search Report (dated May 13, 2004)			
	14		F. AKAHOSHI et al., "Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacokinetic Profiles of Nonpeptide α -Keto Heterocycles as Novel Inhibitors of Human Chymase," J. Med. Chem., Vol. 44, Vol. 44, pages 1286-1296 (March 2001)			

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the internet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				Complete if Known	
				Divisional of Appln. No.	10474334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	4	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT

(use as many sheets as necessary)

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ⁴ (if known)		
		US 6,271,238	B1	08-07-2001	SUZUKI et al
		US 2004/0102384	A1	05-27-2004	DEGUCHI et al
		US 2005/0267148	A1	12-01-2005	TSUCHIYA et al
		US 2007/00324666	A1	02-08-2007	URATA et al
		US 2007/0275995	A1	11-29-2007	MATSUMOTO et al
		US 7,176,320	B2	02-13-2007	TSUCHIYA et al
		US 7,268,145	B2	09-11-2007	MATSUMOTO et al

FOREIGN PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Country Code ³	Number ⁴		
		JP	03-014566	A 01-23-1991	SANKYO CO., LTD.
		JP	5-112559	A 05-07-1993	MORISHITA PHARMA
		JP	5-155858	A 06-22-1993	LABORATOIRES UPSA
		JP	8-20584	A 01-23-1996	TAKEDA CHEM. IND., LTD.
		JP	11-508894	A 08-03-1999	MERCK & CO., INC.
		JP	8-208654	A 08-13-1996	WAKAMOTO PHARMACEUT CO., LTD.
		JP	09-31061	A 02-04-1997	SUNTORY LTD.
		JP	10-087493	A 04-07-1998	Abstract
		JP	10-251239	A 09-22-1998	Abstract

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.			
	15	T.R. GOLUB et al., "Molecular Classification of Cancer: Class Discovery and Class Prediction by Gene Expression Monitoring," Science, Vol. 286, pages 531-537 (10-15-99)			
	16	H. FUKAMI et al., "Chymase: Its Pathophysiological Roles and Inhibitors," Current Pharmaceutical Design, Vol. 4, No. 6, pages 439-453, Bentham Science Publishers, Netherlands (1998)			
	17	H. MITSUHASHI et al., "Administration of Truncated Secretory Leupropotase Inhibitor Ameliorates Bleomycin-induced pulmonary Fibrosis in Hamsters," An J Respir Crit Care Med, Vol. 153, pages 369-374 (1996)			
	18	HIDEKI OKUNISHI et al., "Evidence for a Putatively New Angiotensin II-generating Enzyme in the Vascular Wall", Journal of Hypertension, vol. 2, pages 277-284, 1984			
	19	HIDEKI OKUNISHI et al., "Marked Species-Difference in the Vascular Angiotensin II-Forming Pathways: Human versus Rodents", Japan J. Pharmacol. 62, pages 207-210 (1993)			
	20	HIDENORI URATA et al., "Angiotensin II-Forming Pathways in Normal and Failing Human Hearts", Circulation Research, 1990, vol. 66, pages 883-890			

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the internet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				Complete if Known	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				Divisional of Appln. No.	10/474,234
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hiidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	5	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US 5,128,339		07-07-1992	DUNLAP et al
		US 5,128,359		07-07-1992	BRU-MAGNIEZ et al
		US 6,884,896	B2	04-26-2005	SAITOH et al
		US 6,774,245	B2	08-10-2004	SAITOH et al
		US			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Country Code ³	Number ⁴		
		JP	10-81632	A	03-31-1998
		JP	11-001479	A	01-06-1999
		JP	11-049739	A	02-23-1999
		JP	11-125136	A	05-11-1999
		JP	2000-95770	A	04-04-2000
		JP	2001-97957	A	04-10-2001
		JP	2001-114669	A	04-24-2001
		JP	2002-39038	A	02-06-2002
		JP	2002-138054	A	05-14-2002

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS						
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.				Translation ⁶
21	HIDENORI URATA et al., "Cloning of the Gene and cDNA for Human Heart Chymase", Journal of Biological Chemistry, Vol. 226, No. 26, Issue of September 15, pages 17173-17179, 1991					
22	H. URATA et al., "Cardiac Angiotensin I Formation: The angiotensin I-Converting Enzyme and Human Chymase," European Heart Journal, The European Society of Cardiology, Vol. 14, Supplement I, pages 177-182 (1993)					
23	JAY COHN et al., "A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure", N Engl J Med, Vol. 345, No. 23, December 6, 2001, 1667-1675					
24	NICOLAI, ERIC et al., "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Benzimidazole and Imidazo [4,5-b] pyridine Acid Derivatives as Thromboxane A2 Receptor Antagonists" J. Med. Chem., 1993 vol. 36, page 1175-1187 XPO02926392					
25	E. KAKIZOE et al., "The 72 nd Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society," The Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 79, Suppl. 1, page 60P (1999)					

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the internet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the documents under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				Complete if Known	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				Divisional of Appln. No.	10474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hiidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	6	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
	US				

FOREIGN PATENT DOCUMENTS						
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁴
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)		
	JP	63-198779	A	08-17-1998		Abstract
	WO	96/02032	A1	01-25-1996	PHILIPS ELECTRONICS N.V.	Abstract
	WO	96/04248	A1	02-15-1996	SUNTORY LIMITED	Abstract
	WO	96/33974	A1	10-31-1996	THE GREEN CROSS CORPORATION	Abstract
	WO	97/11941	A1	04-03-1997	SUNTORY LIMITED	Abstract
	WO	98/08818	A1	03-05-1998	GENETICS INSTITUTE, INC.	
	WO	98/09949	A1	03-12-1998	NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA	Abstract
	WO	98/18794	A1	05-07-1998	THE GREEN CROSS CORPORATION	Abstract
	WO	99/26932	A1	06-03-1999	AXYS PHARMACEUTICALS, INC.	

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS						
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.				Translation ⁶
	26	M. W. KOFFORD et al., "Cleavage of Type I Procollagen by Human Mast Cell Chymase Initiates Collagen Fibril Formation and Generates a Unique Carboxyl-terminal Propeptide," The Journal of Biological Chemistry, Vol. 272, No. 11, pages 7127-7131 (1997)				
	27	B. LÓPEZ et al., "Biochemical Assessment of Myocardial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease," Hypertension, Journal of the American Heart Association, Vol. 38, pages 1222-1226 (2001)				
	28	M. MANGIAPANE et al., "Vasoconstrictor Action of Angiotensin I-Converting and the Synthetic Substrate (Pro ¹¹ -D-Ala ¹²)-Angiotensin I", Vol. 23, No. 6, Part 2, June 1994, pages 857-860				
	29	M. C. PETRIE et al., "Angiotensin Converting Enzyme (ACE) and Non-ACE Dependent Angiotensin II Generation in Resistance Arteries From Patients With Heart Failure and Coronary Heart Disease," Journal of the American College of Cardiology, Vol. 37, No. 4, pages 1056-1061 (2001)				
	30	M. SCHNEIDER et al., "AT ₂ , Judgment Day Which Angiotensin Receptor is the Culprit in Cardiac Hypertrophy?", Circulation, Vol. 104, July 17 2001, pages 247-248				
	31	M. NAKAJIMA et al., "Development and Application of Chymase Inhibitors, Development of a Chymase Inhibitor: Pharmacological Characterization of a Chymase Inhibitor in Inflamed Tissue Remodeling and Fibrosis," Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, pages 206-209 (2002)				
	32	M. MIYAZAKI, "Development and Application of Chymase Inhibitors," Preface, Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, page 205 (2002)				
	33	M. MURAKAMI et al., "Role of ACE and Chymase in the Kidney," Blood Vessel & Endothelium, Vol. 9, No. 2, pages 53-60 (1999)				yes

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH /LAR/ (07/24/2009)

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the instant. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the patent under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				Complete if Known	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				Divisional of Appln. No.	10474,324
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	7	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
	US				
	US				
	US				

FOREIGN PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Country Code ³	Number ⁴		
*	WO	99/57103	A1	11-11-1999	NIPPON CHEMIPHAR CO (JP); ZERIA PHARM CO LTD
	WO	00/03997	A1	01-27-2000	TEIJIN LIMITED
	WO	00/05204	A1	02-03-2000	SHIONOGI & CO., LTD.
*	WO	00/10605	A2	03-02-2000	SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
	WO	00/51640	A1	09-08-2000	YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
	WO	01/00615	A1	01-04-2001	JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V.
	WO	01/02226	A2	01-11-2001	FEDERAL-MOGUL TECHNOLOGY LIMITED

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date (page(s)), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.			Translation ⁶
	34	NORMAN HOLLENBERG et al., "Pathways for Angiotensin II Generation in Intact Human Tissue, Evidence from Comparative Pharmacological Interruption of the Renin System", <i>Hypertension</i> , 1998, vol. 32, pages 387-392			
	35	N. PADMANABHAN et al., "Angiotensin-Converting Enzyme-Independent Contraction to Angiotensin I in Human Resistance Arteries", <i>Circulation</i> , 1999, vol. 99, pages 2914-2920			
	36	S. NAKAYAMA et al. "Pathophysiological Roles of Human Chymase," <i>Japanese Journal of Clinical Medicine</i> , Vol. 55(8), pages 21:1903 - 26:1908 (1997)			Abstract
	37	DENAN JIN, et al., "The Functional Ratio of Chymase and Angiotensin Converting Enzyme in Angiotensin I-Induced Vascular Contraction in Monkeys, Dogs and Rats", <i>Japan J. Pharmacol</i> 84, 2000, pages 449-454			
	38	N. KAPLAN, "The Deadly Quartet, Upper-Body Obesity, Glucose Intolerance, Hypertriglyceridemia, and Hypertension," <i>Original Investigations</i> , <i>Arch Intern Med</i> , Vol. 149, pages 1514-1520 (July 1989)			
	39	O. IMURA et al., "Effects of Angiotensin Receptor Antagonist and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor on Insulin Sensitivity in Fructose-Fed Hypertensive Rats and Essential Hypertensives," <i>American Journal of Hypertension</i> , Vol. 8, No. 4, Part 1, pages 353-357 (1995)			

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov. MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the internet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				Complete if Known
				Divisional of Appln. No. <u>10/474,334</u>
				Confirmation Number <u>Not yet assigned</u>
				Filing Date <u>May 27, 2008</u>
				First Named Inventor <u>Hidenori URATA et al</u>
				Art Unit <u>Not yet assigned</u>
				Examiner Name <u>Not yet assigned</u>
Sheet	8	of	11	Attorney Docket Number Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
	US				
	US				

FOREIGN PATENT DOCUMENTS						
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁴
		Country Code ³	Number ⁴			
	WO	01/15674	A2	03-08-2001	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
	WO	01/32214	A1	05-10-2001	SUNTORY LIMITED	Abstract
	WO	01/32621	A1	05-10-2001	WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	Abstract
	WO	01/53272	A1	07-26-2001	TEIJIN LIMITED	Abstract
	WO	01/53291	A1	07-26-2001	TEIJIN LIMITED	Abstract
	WO	01/62292	A1	08-30-2001	SUNTORY LIMITED	Abstract
	WO	02/18378	A1	03-07-2002	DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
	WO	02/22595	A1	03-21-2002	TOA EIYO LTD.	Abstract

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS						
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.				Translation ⁶
40	P. SERRUYS et al., "Does the New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Cilazapril Prevent Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty?", Circulation, Vol. 86, No. 1, July 1992, pages 100-110					
41	H. FUKAMI et al., "Chymase: Its Pathophysiological Roles and Inhibitors", Current Pharmaceutical Design 1998, Vol. 4, No. 6, pages 439-453					
42	Peakdale Fine Chemicals Product List, catalog published July 7, 2000, CAS Registry No. 392233-94-2					
43	R. A. DEFRONZO et al., "Insulin Resistance, A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease," Diabetes Care, Vol. 14, No. 3, pages 173-194 (1991)					
44	V. RICHARD et al., "Functional Evidence for a Role of Vascular Chymase in the Production of Angiotensin II in Isolated Human Arteries," Circulation, Journal of the American Heart Association, Vol. 104, pages 750-752 (2001)					
45	S. K. MAJEED, "Mast Cell Distribution in Rats," Drug Res., Vol. 44 (I), Nr. 3, pages 370-374 (1994)					
46	J. V. SAARINEN et al., "Interleukin-4-positive Mast Cells are Highly Associated with the Extent of Immediate Allergic Wheal Reaction in the Skin," Allergy, Vol. 56, pages 58-64 (2001)					

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the internet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				Complete if Known	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				Divisional of Appln. No.	10474-334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	9	of	11	Attorney Docket Number	Q108327
U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
	US				

FOREIGN PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Country Code ³	Number ⁴		
	WO	97 02032		01-23-1997	MERCK & CO., INC.
	EP	0 253 310	B1	1/20/1988	E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
	EP	0 291 969	B1	11/23/1988	E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
	AU	598832	B	1/21/1988	CIBA-GEIGY AG
	WO	01 12226	A1	02-22-2001	SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
	JP	6-323886		11-25-1994	MATSUSHITA ELECTRIC IND., CO., LTD.
	EP	936216	A1	09-08-1999	NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA
	EP	940400	A1	09-08-1999	YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.			Translation ⁶
47		HIDENORI URATA, et al., "Identification of a Highly Specific Chymase by the Major Angiotensin II-forming Enzyme in the Human Heart," The Journal of Biological Chemistry, Vol. 265, No. 36, Issue of December 25, 1990, pp. 22348-22357			
48		Screening Collection abstract, catalog published March 28, 2000, CAS Registry No. 309281-37-6			
49		Screening Collection abstract, catalog published March 28, 2000, CAS Registry No. 30928142-3			
50		Screening Collection abstract, catalog published March 28, 2000, CAS Registry No. 312505-00-3			
51		T. SEKI et al., "2-Benzimidazolethiol Derivatives. I. Synthesis and Analgesic Effects," 6001 Chemical Abstracts, Vol. 59, No. 2, XP002210546 (1963)			
52		S. TAKAI et al., "Development and Application of Chymase Inhibitors, Effect of Chymase Inhibitor on Vascular Proliferation," Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, pages 223-227 (2002)			

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the internet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				Complete if Known	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				Divisional of Appln. No.	10474-234
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	10	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
	US				
	US				

FOREIGN PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Country Code ³	Number ⁴		

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.			
	53	N. SHIOTA et al., "Chymase is Activated in the Hamster Heart Following Ventricular Fibrillation During the Chronic Stage of Hypertension," FEBS Letters, Vol. 406, pages 301-304 (1997)			Translation ⁶
	54	T. INAGAMI et al., "Dual Effects of Angiotensin II Type 2 Receptor on Cardiovascular Hypertrophy". TCM, vol. 11, no. 8, 2001, pages 324-328			
	55	S. TAKAI et al., "Inhibition of Chymase Reduces Vascular Proliferation in Dog Grafted Veins," FEBS Letters, Vol. 467, pages 141-144 (2000)			
	56	T. IMADA et al., "Development and Application of Chymase Inhibitors, Therapeutic Potential of a Specific Chymase Inhibitor in Atopic Dermatitis," Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, pages 214-217 (2002)			
	57	Z. I. TSOI, et al., Chemical Abstracts, vol. 85, 1976			
	58	K. T. WEBER, "Fibrosis and Hypertensive Heart Disease," Current Opinion in Cardiology, Vol. 15, pages 264-272 (2000)			
	59	C. WEI et al., "Evidence for Angiotensin-Converting Enzyme- and Chymase-Mediated Angiotensin II Formation in the Interstitial Fluid Space of the Dog Heart in Vivo," Circulation, Journal of the American Heart Association, Vol. 99, No. 19, pages 2583-2589 (1999)			Translation ⁶
	60	Y. IWAMOTO et al., "Multiple Pathways of Angiotensin I Conversion and Their Functional Role in the Canine Penile Corpus Cavernosum," The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 298, No. 1, pages 43-48 (2001)			
	61	Y. SHI et al., "Adventitial Myofibroblasts Contribute to Neointimal Formation in Injured Porcine Coronary Arteries", Circulation, vol. 94, no. 7, October 1, 1996, pages 1655-1664			
	62	YOSHIDA et al., CA 115: 7160, 1991			
	63	Y. SUKENAGA et al., "Development and Application of Chymase Inhibitors, Development of the Chymase Inhibitor as an Anti-Tissue-Remodeling Drug: Myocardial Infarction and Some Other Possibilities," Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, pages 218-222 (2002)			

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the internet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO			<i>Complete if Known</i>	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>			Divisional of Appln. No.	10474,534
			Confirmation Number	Not yet assigned
			Filing Date	May 27, 2008
			First Named Inventor	Hiidenori URATA et al
			Art Unit	Not yet assigned
			Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	11	of	11	Attorney Docket Number Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
	US				

FOREIGN PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Country Code ³	Number ⁴		

Examiner Initials*	Cite No. ¹	NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			Translation ⁶
		Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.			
	64	REMME WJ "Prevention of Worsening Heart Failure: Future Focus", European Heart Journal, 1998 February; 19 Suppl B:B47-B53, [Abstract Only]			
	65	American Heart Association (AHA), "The Causes of Heart Failure", [Online]. October 2007, [Retrieved on 2007-11-18], Retrieved from the Internet: URL: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=324 .			
	66	DIPIRO et al, "Treatment of Chronic Congestive Heart Failure", Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Elsevier, 1989, pages 124-141			
	67	Hungarian Patent Office, Novelty Search Report of Application No. P0103256, 2002			

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the internet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 08/25/2008

12153897-GAU: 1614
MODIFIED PTO/SB/059 (05-07)

Approved for use through 11/30/2007.

**INFORMATION DISCLOSURE
STATEMENT BY APPLICANT**

(Not for submission under 37 CFR 1.99)

AUG 25 2008

USPTO
MAIL ROOM

Application Number	12/153,897
Confirmation Number	9237
Filing Date	May 27, 2008
First Named Inventor	Hidenori URATA
Art Unit	1614
Examiner Name	Royds
Attorney Docket Number	Not Yet Assigned
	Q108327

U.S. PATENTS

Examiner Initials*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
		6,410,576	B1	06/25/2005	Nishimura et al.	

U.S. PATENT APPLICATION PUBLICATIONS

Examiner Initials*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials*	Cite No	Foreign Document Number ²	Country Code ³	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
								Y

NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS

Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	T ⁵
		Websters' Third New International Dictionary, 1963, Merriam company, pg. 1798	

EXAMINER SIGNATURE

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/23/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/23/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

1 See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. 2 Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). 3 For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. 4 Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. 5 Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.

Notice of References Cited		Application/Control No.	Applicant(s)/Patent Under Reexamination 12/153,897 URATA ET AL.	
		Examiner LESLIE A. ROYDS	Art Unit 1614	Page 1 of 1

U.S. PATENT DOCUMENTS

*	Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Name	Classification
*	A US-6,432,978	08-2002	Tani et al.	514/312
B	US-			
C	US-			
D	US-			
E	US-			
F	US-			
G	US-			
H	US-			
I	US-			
J	US-			
K	US-			
L	US-			
M	US-			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

*	Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Country	Name	Classification
N	WO 00/32587 A1	06-2000	WO	Tani et al.	-
O					
P					
Q					
R					
S					
T					

NON-PATENT DOCUMENTS

*	Include as applicable: Author, Title Date, Publisher, Edition or Volume, Pertinent Pages)
U	Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition). McGraw-Hill. 1995. Pages 746-749.
V	
W	
X	

*A copy of this reference is not being furnished with this Office action. (See MPEP § 707.05(a))
Dates in MM-YYYY format are publication dates. Classifications may be US or foreign.